

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

Цель исследования — выявить факторы риска потери беременности на ранних сроках гестации. Проведено клинико-лабораторное обследование 127 женщин, имевших репродуктивные потери в ранние сроки беременности. Основными причинами невынашивания в ранние сроки беременности являются хронический эндометрит и патология системы гемостаза, которые обуславливают неполноценность имплантации и нарушение плацентации. По результатам проведенных исследований разработана система прогнозирования исходов беременности на основе показателей функционального состояния эндотелия сосудов и коагулограммы, позволяющая своевременно провести дообследование и коррекцию выявленных нарушений.

Ключевые слова: невынашивание беременности, ранние эмбрионические потери, эмбрионические потери, хронический эндометрит, наследственные тромбофилии.

Одной из важнейших в современном акушерстве и гинекологии является проблема невынашивания беременности. Актуальность исследования определяется тем, что невынашивание беременности, оказывая отрицательное влияние на рождаемость, обуславливает значительное повышение уровня перинатальной заболеваемости и младенческой смертности. По данным отечественных авторов, эта патология встречается в 10 – 25 % случаев. Недоношенность составляет 40 – 80 % в структуре причин перинатальной смертности, при этом с ней связаны 50 % случаев мертворождений, 60 – 70 % ранней неонатальной и 67 – 75 % детской смертности.

Нами было проведено комплексное исследование 180 женщин, имевших репродуктивные потери в разные сроки беременности. Контрольную группу составили 56 женщин с физиологически протекающей беременностью. Помимо стандартных методов исследования были использованы морфологические (исследование пайпель-биоптатов), микробиологические (бактериоскопическое, бактериологическое исследование, ПЦР на хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, ЦМВ, ВПГ) и инструментальные методы. Проводилось исследование функционального состояния сосудистого эндотелия с помощью фотоплетизмографа «Puls-Trace PCA» производства фирмы Micro Medical (England). Проводилось исследование наличия волчаночного антикоагулянта (ВА), состояние сосудисто-тромбоцитарного (спонтанная агрегация тромбоцитов и с использованием индукторов) и коагуляционного звена гемостаза (АЧТВ, ПТИ, фибриноген, РФМК, XIIa-зависимый фибринолиз). Проводилось исследование полиморфизма генов на наличие врожденных форм тромбофилии (мутация FV Leiden (G1691A), мутация протромбина G2021 OA, мутация MTHFR (C677T), полиморфизм гена PAI-1 («675 4G/4G», «675 4G/5G»). Иммуногистохимическое (ИГХ)

исследование биоптатов эндометрия с признаками ХЭ проводилось с использованием моноклональных антител («Novocastra», UK) к эстрогеновым (ЭР) и прогестероновым (ПР) рецепторам.

В исследование входили женщины в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст в основной группе составил $27,92 \pm 0,21$ года, в контрольной $24,73 \pm 0,51$ годам ($p > 0,05$). Выявлена зависимость частоты потери беременности от возраста: 18 – 20 лет — 17,2 %; 21 – 30 лет — 54,5 %; 31 – 35 лет — 21,1 %; 35 – 40 лет — 7,2 %. Возраст старше 35 лет является фактором риска в отношении НБ.

При изучении менструальной функции пациенток основной группы было установлено, что факторами риска являются позднее менархе, длительное становление менструального цикла, различные нарушения овариально-менструального цикла. Обращает внимание, что более половины женщин основной группы (64,8 %) страдали воспалительными заболеваниями гениталий, наличие дисфункции яичников отмечалось у 32,1 %, миома матки обнаруживалась у 3,9 %, в то время как в контрольной группе указанная патология выявлялась соответственно: 12,7, 3,4 и 0,3 %. Различные экстрагенитальные заболевания достоверно отличались в обследуемых группах: в основной данный показатель составил 54,4 %, в контрольной 17,2 % ($p > 0,05$).

В зависимости от срока потери беременности распределение пациенток основной группы произошло следующим образом: I триместр 127 (70,6 %); II триместр 41 (22,7 %); III триместр 12 (6,7 %). При анализе причин репродуктивных потерь обращает на себя внимание превалирование инфекционной патологии (82,7 %), однако обнаружение инфекционного агента в тканях эмбриона/плода (внутриутробное инфицирование) чаще отмечалось во II (64,2 %) и III (58,3 %) триместре беременности, в то время как в первом

Спектр возбудителей, выделяемых в тканях эмбриона/плода в зависимости от срока потери беременности

Возбудитель	I триместр, %	II триместр, %	III триместр, %
Вирусы простого герпеса (I, II)	66,0	47,5	38,0
Цитомегаловирусы	49,0	23,7	16,3
Хламидии	21,4	6,2	3,5
Микоплазмы	16,0	8,8	13,5
Грибы	7,0	2,5	2,6
Условно-патогенная группа (эшерихии, клебсиеллы, протей)	9,4	16,1	11,3
Токсоплазмы	8,0	1,2	1,0

триместре ВУИ было выявлено только в 21,1 % случаев. Спектр микроорганизмов выделяемых их тканей эмбрионов/плодов различался в зависимости от срока беременности (табл. 1). Конечно, практически все случаи внутриутробного инфицирования носили полимикробный характер и выделение отдельных микроорганизмов носит условный характер, но это необходимо для проведения анализа данных.

Учитывая тот факт, что основные репродуктивные потери приходятся на I триместр, нами были обследованы 127 пациенток, потерявших беременность до 12-недельного срока гестации. Исследование ранних потерь проводилось в циклах ЭКО и ПЭ, куда вошли 34 (26,8 %) пациентки — с преобладанием ранних эмбрионических потерь в анамнезе, с установленным фактом имплантации по данным хорионического гонадотропина (ХГ), по УЗИ на 21-й день после ПЭ. Полученные результаты свидетельствуют о наличии приобретенных и наследственных тромбофилий, той или иной её формы или их сочетаний у 91 %. У 24 % обнаружена циркуляция ВА, у 33 % — гетерозиготная мутация MTHFR, у 5 % — гомозиготная мутация PAI-1, у 29 % пациенток наблюдалось сочетание мутаций по генам наследственных форм тромбофилий. У всех пациенток с наличием как гомо-, так и гетерозиготной мутации MTHFR отмечалась гипергомоцистеинемия. Генетические формы тромбофилии были выявлены у всех пациенток. Обнаружены: гетерозиготная форма мутации метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR C677T (20 %), гетерозиготная форма полиморфизма гена 675 4G/5G PAI-1 (40 %), гетерозиготная форма полиморфизма - 455G/A гена фибриногена (40 %), гомозиготная форма полиморфизма I/D в гене t-PA (20 %), а также гетерозиготные формы полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) I/D (40 %), тромбоцитарного рецептора GPIa 807C/T (80 %), ангиотензиногена 704C/T (20 %). Мультигенные формы тромбофилии выявлены в 60 % случаев.

Из 83 (65,3 %) пациенток с наличием эмбрионических потерь у 68 (81,9 %) на основании клинико-аппаратного обследования был заподозрен хронический эндометрит (ХЭ). Морфологически ХЭ был выявлен у 75 (90,4 %) женщин: у 68 с клиникой ХЭ и у 7 без подозрения на данную патологию.

Клинико-аппаратная диагностика ХЭ основывалась на следующих критериях: а) клинические признаки ХЭ; б) эхографические критерии ХЭ; в) данные цветового доплеровского картирования (ЦДК) и спектральной доплерометрии сосудов матки. Обязательным этапом исследования было морфологическое подтверждение ХЭ.

Забор материала из полости матки для проведения этиологической верификации проводился асептичес-

ким способом (патент на полезную модель РФ № 62523 от 27.04.09).

Из числа обследованных нами пациенток с предшествующими неудачами беременности и морфологически подтвержденным ХЭ у 76 % при микробиологическом исследовании содержимого полости матки был выявлен возбудитель инфекционного процесса (*E. fecalis* — 20 %, *S. epidermidis* — 28 %, *Staphylococcus spp.* — 16 %, *U. urealyticum* — 24 %, ВПГ — 60 %, ЦМВ — 8 %, в большинстве случаев наблюдались ассоциации микроорганизмов). У 24 % пациенток проведенное исследование не позволило выявить возбудителя.

Таким образом, по результатам нашего исследования, лидирующее место среди инфекционной патологии, способствующей прерыванию беременности в I триместре, занимает герпетическая инфекция. В 60 % ДНК ВПГ обнаруживалось в эндометрии, в 41 % случаев ДНК возбудителя удавалось выявить в эпителии цервикального канала и у 8 % обследованных ВПГ определялся в лейкоцитарной взвеси. Результаты исследования подтверждают тот факт, что вирус редко присутствует одновременно во всех средах, и при диагностике герпетической инфекции целесообразно исследовать максимальное число образцов от одного пациента.

Из 45 женщин с диагнозом (генитальный герпес) только 11 (24,4 %) имели классические клинические проявления инфекции в виде периодических высыпаний на половых органах, в то время как у 34 (75,6 %) пациенток инфекционный процесс протекал в атипичной форме, без развития клинических признаков заболевания.

Благодаря рецепторному аппарату нуклеокапсида и наружной оболочке, которые являются антигенами и антирецепторами, ВПГ обладает пантропизмом и может присоединяться как к клеткам энтодермального, так и эктодермального происхождения [1 — 3]. Его тропность к эндотелию сосудов, клеткам крови — Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам, обуславливает его гематогенное распространение, которое наряду с нейрогенным путем, имеет большое значение [4 — 5]. Современными исследованиями доказана способность герпетической инфекции активизировать эндотелиальный монослой с запуском чрезмерного тромбообразования, окклюзионной васкулопатией [5 — 6]. Длительное воздействие вирусной инфекции на эндотелий приводит к истощению резерва клеток и, как следствие, к эндотелиальной дисфункции.

В нашем исследовании проводилось исследование функционального состояния эндотелия при герпетической инфекции. Исследование активности эндотелия осуществлялось с помощью определения

Показатели фотоплетизмографии и коагулограмм у обследованных пациенток

Показатели	Медиана	РГГ	АГГ	Контроль		Показатели достоверности
САТ	Me	1,84	1,45	1,11	h	0,93
					H	81,205
	P16-84	1,71÷2,07	1,33÷1,52	0,96÷1,24	p	0,000
ИАТ	Me	48	38	28	h	0,88
					H	71,815
	P16-84	40÷56	35÷42	23÷33	p	0,000
ФВ	Me	149	135	95	h	0,93
					H	80,376
	P16-84	145÷155	130÷138	75÷117	p	0,000
SI базальный	Me	7,803	6,790	6,060	h	0,87
					H	69,92727
	P16-84	7,27÷8,64	6,49÷7,26	5,61÷6,42	p	0,000
SI на салбутамол	Me	7,385	6,417	5,498	h	0,87
					H	70,246
	P16-84	6,81÷8,19	6,26÷6,81	5,30÷5,76	p	0,000
RI базальный	M ± 95%ДИ	71,6 ± 3,67	71,5 ± 3,97	60,5 ± 5,81	h	0,39
					F	7,988
					p	0,001
RI на салбутамол	Me	69,00	64,25	60,50	h	0,44
					H	18,036
	P16-84	56,75÷80,30	56,75÷73,78	49,00÷64,16	p	0,000

индекса жесткости (SI) и индекса отражения (RI) на фотоплетизмографе «Puls-Trace PCA» производства фирмы Micro Medical (England). В качестве эндотелий-зависимого вазодилататора использовался салбутамол. В качестве маркеров дисфункции эндотелия были использованы: спонтанная (САТ), АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда (ФВ) [7] (табл. 2).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с наличием герпетической инфекции в 100 % случаев присутствует дисфункциональное состояние эндотелия. Отмечено достоверно большие значения всех исследованных показателей у пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией по сравнению с данными при атипичном течении, что можно объяснить тем, что при рецидивах инфекции эндотелий оказывается более уязвимым, так как ВПГ, попадая на системный кровоток при гематогенном пути распространения, инфицирует эндотелиальные клетки, приводит к их более выраженному повреждению.

Результаты проведенного нами исследования показали, что воздействие ВПГ на внутреннюю выстилку сосудов приводит к развитию эндотелиальной гемостазиологической дисфункции, которая выражается в формировании хронического тромбофилического состояния. Последнее может оказывать существенное воздействие на течение беременности, приводя к остановке ее развития, преждевременному прерыванию.

По данным ИГХ исследования выявлено, что экспрессия ЭР и ПР при ХЭ отличается от таковой в норме (при сравнении с литературными данными [8]). Отмечается смещение пика уровня экспрессии ЭР и ПР в сторону средней и поздней стадий фазы проли-

ферации, в то время как в нормальной эндометрии пик приходится на овуляцию. Было выявлено резкое снижение экспрессии рецепторов с началом фазы секреции (при попарном сравнении уровня экспрессии рецепторов в среднюю и позднюю стадии фазы пролиферации с ранней стадией фазы секреции с помощью критерия Манна-Уитни $p < 0,05$). Наличием данных изменений рецепторного аппарата можно объяснить неспособность половых гормонов обеспечить полноценное циклическое преобразование эндометрия и тем самым подготовить его к приему бластоцисты.

Женщины, имеющие потери беременности в любых сроках, составляют группу риска по повторению подобной ситуации в будущем. Отсутствие возможности прогнозирования данного осложнения затрудняет проведение адекватной прегравидарной подготовки. По результатам проведенных нами исследований построена математическая модель для прогнозирования вероятности преждевременного прерывания беременности у пациенток, имеющих репродуктивные потери в анамнезе.

С этой целью была собрана база данных, включающая результаты обследования 75 женщин, перенесших репродуктивные потери. Анализ историй болезни проводился ретроспективно.

Для построения математической модели прогнозирования потери беременности был использован линейный дискриминантный анализ с построением линейных классификационных функций. Сила статистической связи оценивалась как очень слабая, если значения показателя силы связи было меньше 0,1; как слабая — в интервале 0,1 — 0,3; как средней силы — в интервале 0,3 — 0,7; как сильная — в интервале 0,7 — 0,9 и как очень сильная, если была больше 0,9. Крити-

Таблица 3

Прогностическая модель

Прогноз благоприятный	$y = -213,581 + 21,75 \cdot \text{CAT} + 55,723 \cdot \text{SI базальный} + 1,629 \cdot \text{ИАТ} + 0,023 \cdot \text{ФВ}$
Прогноз потери беременности	$y = -314,274 + 32,634 \cdot \text{CAT} + 64,054 \cdot \text{SI базальный} + 2,195 \cdot \text{ИАТ} + 0,062 \cdot \text{ФВ}$

Примечание. Чувствительность = 1,00; специфичность = 1,00; прогностичность положительного результата = 1,00; прогностичность отрицательного результата = 1,0.

ческим значением статистической значимости «р», ниже которого статистическая связь или различие средних считалось значимым, было принято 0,05. Для обработки и статистической оценки данных использовался пакет статистических программ Statistica-6.0 и стандартные математические таблицы Microsoft Excel.

Для построения математической модели прогнозирования вероятности прерывания беременности использовались несколько независимых признаков числовой природы: САТ, ИАТ, ФВ, индекс жесткости SI, индекс отражения RI. Разработанная прогностическая модель представлена в табл. 3.

Если после подставления значений в полученные формулы значение функции для прогноза потери беременности оказывалось больше, чем для ее отсутствия, то прогнозируется вероятность неблагоприятного исхода беременности, в противном случае прогноз благоприятный.

Проверка полученной модели на обучающей и контрольной выборках показала, что модель с высокой достоверностью предсказывает возможность прерывания беременности. При получении неблагоприятного прогноза исхода беременности необходимо провести дополнительную прегравидарную подготовку, включающую проведение углубленного дообследования на наличие инфекционной патологии и хронического эндометрита с акцентом на вирусные инфекции, наследственных и приобретенных тромбофилий с последующей коррекцией выявленной патологии.

Заключение

Одной из основных причин эмбрионических потерь является ХЭ. В связи с недостаточной эффективностью клинико-аппаратных методов диагностики ХЭ (чувствительность 76 %, специфичность 100 %), морфологическое исследование биоптатов эндометрия с применением ИГХ является необходимым звеном в обследовании женщин. Ведущей причиной ранних эмбрионических потерь является патология системы гемостаза, которая обуславливает неполноценность имплантации и нарушение плацентации. Данный факт свидетельствует о необходимости комплексного исследования СГ всем женщинам, вступающим в программу ЭКО, т. к. своевременная коррекция данной патологии позволит повысить частоту успешных исходов беременности после ЭКО.

Библиографический список

1. Коломиец, А. Г. Новые герпесвирусы человека и вызываемая ими патология / А. Г. Коломиец, Н. Д. Коломиец // *Клин. медицина*. — 1997. — № 1. — С. 10–13.
2. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital CMV infection: results of a phase 2 study / R. J. Whitley [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 175. — P. 1080–1086.
3. Hwang, Y. S. The epidemiology of uncommon HSV — 1 infection / Y. S. Hwang, S. L. Spruance // *J. IHMF*. — 1999. — Vol. 6. — P. 16–19.
4. Исаков, В. И. Урогенитальная герпесвирусная инфекция / В. И. Исаков, В. Г. Чайцев. — М.: Сотис, 2000. — 184 с.
5. Макацария, А. Д. Гепретическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина. — М.: Триада — X, 2004. — 80 с.
6. Kol, L. Molecular mediators of arterial inflammation; a role for microbial products / L. Kol, P. Libby // *Am. Heart J.* — 1999. — Vol. 138, № 5. — P. 450–452.
7. Новиков, Ю. А. Клинико-патогенетическая оценка тромбозитарно-сосудистого гемостаза у больных ранними формами сифилиса до и после лечения: дис. ... канд. мед. наук / Ю. А. Новиков. — Новосибирск, 2002. — 19 с.
8. Nikas, G. Implantation correlates highly with the expression of uterine pinopodes in ovum recipient under HRT/ N. Reddy, R. M. L. Winston // *IX World Congress in Human reproduction*. Philadelphia, May 29 — June 1, 1996.

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2.

РУДАКОВА Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2.

ШАКИНА Ирина Александровна, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2.

ПИЛИПЕНКО Мария Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2.

ЛОБОДА Оксана Анатольевна, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2.

Адрес для переписки: e-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 18.08.2010 г.

© Ю. И. Тирская, Е. Б. Рудакова, И. А. Шакина, М. А. Пилипенко, О. А. Лобода